

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**RECOVERY FROM ALCOHOL DEPENDENCE:
DO SMOKING INDICATORS
PREDICT ABSTINENCE?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von Anna Hufnagel

2018

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**RECOVERY FROM ALCOHOL DEPENDENCE:
DO SMOKING INDICATORS
PREDICT ABSTINENCE?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von Anna Hufnagel

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Wodarz


2. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Schlachetzki

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2018

INHALTSVERZEICHNIS

Wissenschaftliche Originalarbeit.....	4
Introduction.....	4
Methods.....	5
Sample.....	5
Measurements.....	5
Statistical Analysis.....	6
Results.....	6
Discussion.....	8
Key Findings.....	8
Comparison to Previous Research.....	8
Possible Mechanisms.....	8
Strengths and Limitations.....	9
Implications for Future Research and Clinical Practice.....	9
Conclusion.....	10
References.....	10
Deutschsprachige Zusammenfassung.....	12
I. Einleitung.....	13
II. Methoden.....	13
1. Die Stichprobe.....	13
2. Durchführung und Instrumente.....	14
3. Statistische Analysen.....	15
III. Ergebnisse.....	15
IV. Diskussion.....	16
1. Kernaussagen.....	16
2. Vergleich mit bisherigen Studien.....	16
3. Mögliche Mechanismen.....	18
4. Limitationen.....	19
5. Relevanz und Ausblick.....	19
V. Quellen.....	20
Erklärungen.....	23
Danksagung.....	24

Recovery From Alcohol Dependence: Do Smoking Indicators Predict Abstinence?

Anna Hufnagel, MD ¹, Ulrich Frick, PhD,^{1,2} Monika Ridinger, MD,¹ Norbert Wodarz, MD¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, Regensburg, Germany

²Swiss Research Institute on Public Health and Addiction, University of Zurich, Zürich, Switzerland

Background and Objectives: There is inconsistent evidence about the potential influence of smoking on recovery from alcohol dependence. Our study aimed at assessing the impact of smoking-behavior on relapse during a 12 months follow-up period following a detoxification in patients with Alcohol Use Disorder (AUD).

Methods: Three hundred Patients with AUD (74.9% smoking) were recruited from two inpatient detoxification units in psychiatric hospitals in Germany and their alcohol consumption was prospectively followed for 1 year. Data on different indicators of smoking behavior was gathered. Cox regression model was used to evaluate potential risk factors on time to relapse of alcohol consumption. Two hundred seventy-nine participants ($n = 279$) were included in the final analysis.

Results: Smoking increased the risk for alcohol relapse (hazard ratio = 3.962, 95% CI 1.582–9.921). However, this increased risk is slightly reduced with higher numbers of daily consumed cigarettes (hazard ratio per cigarette = .986, 95% CI .976–.995).

Conclusion: Smoking reduced the probability of maintaining alcohol abstinence significantly, whereas higher number of cigarettes smoked daily diminished the increased risk of alcohol relapse in alcohol-dependent patients.

Scientific Significance: Coordinated psychiatric and substance abuse interventions for different subgroups of patients with AUD in the post-acute treatment phase are necessary. Individualized treatment planning is especially important in smoking patients with AUD who are vulnerable for a relapse to alcohol drinking and for somatic complications. Our findings might support individualized treatment plans. (*Am J Addict* 2017;26:366–373)

INTRODUCTION

The strong positive association between consumption of alcohol and tobacco, the two drugs having a very high impact on the global burden of disease, has been confirmed by

numerous studies in the past.¹ General population surveys demonstrate a trend of declining prevalence in smoking in industrialized countries.² In contrast, the smoking rate among treatment-seeking patients with alcohol-use disorders (AUD) remains stable at considerably higher proportions, exceeding even 75%.³ Nicotine dependence is markedly increased in smokers with AUD and alcohol dependence is more frequent in smokers compared to non-smokers.⁴ Furthermore, risky and/or harmful alcohol consumption occurs earlier in smokers⁵ and variables related to nicotine dependence might serve as predictors of future alcohol dependence.⁶

In this context, Green and Levy⁷ have stated that “it is practically impossible to cure an alcoholic (or problem drinker) so long as he continues to smoke.” Even though this issue has come under increased scrutiny, subsequent research has not provided a definitive answer as to whether smoking may undermine or support abstinence from alcohol in patients with AUD.

While there are studies that have detected detrimental effects of smoking on treatment outcomes in alcohol-dependent patients,^{8–14} there is also evidence that smoking does not pose a risk to sobriety in patients with AUD.^{15,16} In contrast to these findings, some studies either failed to detect a significant association between smoking and treatment outcomes, or reported mixed results.^{17–19} These controversial findings and some methodological limitations in these studies (eg, study design, small sample sizes, low response rates, short follow up times) warrant further research on this topic.

Possible underlying mechanisms have also been discussed. Based on aspects of classical conditioning theory, there are two opposing hypotheses. First, the so-called priming hypothesis postulates that exposure to cues for either alcohol or tobacco could elicit craving for the alternate drug given a history of concurrent use. This may result in increased consumption of both substances and impede efforts in achieving abstinence in smoking patients with AUD.²⁰ In contrast, the coping hypothesis postulates that tobacco may decrease the risk of drinking for abstinent patients with AUD.²⁰

Pharmacological mechanisms may also contribute to explain a difference of risk of relapse between smoking and non-smoking alcohol-dependent patients. It was proposed from animal models

Received June 21, 2016; revised February 1, 2017; accepted March 4, 2017.

Address correspondence to Hufnagel, c/o Norbert Wodarz, Center of Addiction Medicine, Dept. of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, District Hospital Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg, Germany. E-mail: hufnagelanna@gmail.com

that a dissimilar tendency to relapse between smoking and non-smoking patients with AUD may originate from shared pharmacological actions of ethanol and nicotine.²¹

The purpose of this paper is to prospectively examine the effect of smoking on treatment outcomes in a large sample of patients with AUD. Specifically, we investigated whether smoking status, intensity of smoking and severity of nicotine dependence predicted relapse to alcohol consumption over 1 year in adults with AUD, using a prospective study design.

METHODS

This study was designed and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by university institutional review boards and local Ethics Committee at the participating treatment centers. Written informed consent was obtained from all participants prior to participation in the study.

Sample

The participants of a two-center treatment study were used as the sample for this study. This treatment study was designed to evaluate the effect of a manualized psychoeducative intervention on the utilization of post-acute treatment following inpatient detoxification. Patients had been randomized to an intervention group receiving elements of motivational interviewing plus psychoeducation concerning alcohol dependence or to a mere detoxification (treatment as usual, TAU) condition.²²

Smoking habits were left untargeted in both interventions throughout hospitalization. Both treatment centers restricted indoor smoking to one designated room on the ward and allowed smoking outdoors. Male and female patients aged 18–65 underwent voluntary treatment and met criteria for alcohol dependence according the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition as well as according to the 2010 version of the International Classification of Diseases (ICD). Patients received clomethiazol or diazepam as needed and additionally levetiracetam, if there was a history of (withdrawal) seizures during in-patient detoxification. Patients were precluded from study enrollment, if they had (1) any additional Axis I diagnoses according to DSM-IV criteria, including concomitant abuse or dependence of substances other than alcohol or nicotine, (2) had a history of severe neurologic disease, (3) were intending to undergo psychotherapeutic or psychopharmacologic intervention, including relapse-preventing medication, (4) were planning to participate in post-acute treatment that had been arranged prior to admission, and (5) were of limited legal competence or had limited ability to give written informed consent. Between February 2009 and March 2013 a total of 300 subjects were recruited from two different treatment facilities. A total of 231 (77%) subjects were recruited at the Psychiatric University Hospital in Regensburg and 69 (23%) were recruited at the psychiatric hospital in Munich Haar. Due to item-wise missing

values and an attrition rate of 96.7%, the effective sample size varies slightly over different statistical analyses, depending on the variables included in each model.

Measurements

During their inpatient stay for detoxification, demographic data, socioeconomic status, and psychiatric symptomatology were assessed using standardized and validated instruments. Alcohol and nicotine dependence were diagnosed using a computer-assisted version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (DIA-X/M-CIDI).²³

The data obtained from the participants were self-reported with the exception of a breathalyzer test and a urine drug screen to detect acute alcohol intake and consumption of illegal drugs. There is data supporting the hypothesis that self-reports regarding alcohol-intake are valid in abstinence-oriented treatment programs.²⁴ The use of questionnaires to assess smoking behavior were suitable for our study for several reasons: information could be collected retrospectively and provided information on long-term smoking behavior. A meta-analysis of studies that validated self-reported smoking behavior with biochemical measurements concluded that self reports of smoking status are generally accurate in most studies.²⁵

Alcohol Use at Study Entry

Alcohol intake prior to treatment was assessed by Form 90, an instrument with good to excellent psychometric properties based on a timeline follow-back method.²⁶ By using this semi-structured interview, daily drinking habits over the last 90 days were reconstructed, revealing weekly patterns, variability, and atypical periods of drinking. Daily amounts of alcohol consumed were calculated based on the self-reported information. A breathalyzer test and a urine drug screen were used to detect acute alcohol intake and consumption of illegal drugs at study entry.

Tobacco Use at Study Entry

Smoking status was determined by response to the question “are you currently smoking cigarettes?” Participants who had never used nicotine or who had not used this substance during the last 90 days prior to admission were considered non-smokers, the remaining patients were considered smokers. Intensity of smoking was determined from participants’ reported number of daily cigarettes. Total lifetime duration of smoking in years was based on self-reporting. The Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) was administered to classify nicotine dependence with a score ranging from zero to ten.²⁷ As a stable non-smoker displays no dependence of nicotine, non-smokers were categorized to a score of zero.

Alcohol and Tobacco Use at Follow-up

Face-to-face follow-up interviews at 3, 6, and 12 months after discharge were conducted by trained personnel to reevaluate drinking and smoking behavior. Again, a

Breathalyzer test and a urine drug screen were used at each follow-up interview to detect alcohol intake and consumption of illegal drugs. Drinking patterns were assessed by Form 90 and relapse was defined as any alcohol use since discharge from the facility's detoxification unit. Of the smoking indicators, only smoking status and FTND score were reevaluated at follow-up interviews.

Statistical Analysis

Cox proportional hazard model was used to evaluate potential risk factors (constant or time dependent patients' characteristics) on time to relapse of alcohol consumption. The assumption of proportional hazards over categories of independent variables was assessed numerically by calculating a new variable for each potential risk factor multiplying the natural logarithm of the time to relapse variable by the respective risk factor and incorporating this interaction variable into the statistical model.²⁸ Of the 12 variables tested, only being allocated to psychoeducative treatment did significantly interact with time to relapse. Therefore, the final Cox regression model was estimated stratified for treatment groups.

Model building used a backward selection procedure ($p\text{-out} = .05$) and a stepwise procedure ($p\text{-in} = .10$; $p\text{-out} = .05$) for variable selection resulting in the same subset of predictor variables.

Assuming for reasons of simplicity of calculations an effective sample size of $n = 289$, given the observed proportion of relapses, and a type-I error rate of .05, statistical power was .79 to detect a risk ratio of a dichotomous predictor variable (like smoking status) of at least 1.6. An effect size like that one calculated from the final Cox model ($HR = 3.96$ for smoking status) can be detected with power close to value 1.

Power calculations were performed using package power-SurvEpi in R.

RESULTS

Of the 300 patients enrolled, 290 patients could be reached for at least one of the follow-up interviews. Two hundred eighty-nine of them completed the final interview at 12 months. Only 10 patients (3.3%) missed all follow-up interviews. Data on timing of relapse nevertheless was available from other sources like general physicians (GPs). Thus, only item-wise non-response for variables explored as potential predictors of relapse reduced the sample size of the final multivariate statistical analysis to $n = 294$ (98%).

Information on initial smoking status was obtained from 299 patients and revealed that the majority was smoking (74.9%). Among the non-smokers, 34 patients reported to be ex-smokers and 35 patients reported to be lifetime non-smokers. Smoking rate at the 12-months interview was 76.4%. The distribution of demographic characteristics between smoking and non-smoking patients is presented in Table 1. Smokers had a mean FTND score of 5.6 ($SD = 2.3$), and had been smoking for a mean duration of 25.8 ($SD = 10.7$) years.

Proportion of initial smokers versus initial non-smokers relapsing to alcohol consumption over time is illustrated through the Kaplan-Meier estimate of the survival function in Figure 1. As can be seen, initial smokers experienced relapse slightly earlier (median survival time about 150 d vs about 180 d) and more frequent.

Therefore, Table 2 gives the results of the initial multivariate cox regression analysis including demographic characteristics as well as all smoking indicators. The coefficients model the change in probability of staying

TABLE 1. Baseline demographic characteristics by smoking status

Variable	Smokers (study entry)	Non-smokers (study entry)
Sex: male ($n = 198$)	153 (68.3%) ^a	45 (60%) ^a
Sex: female ($n = 101$)	71 (31.7%) ^b	30 (40%) ^b
Mean Age (years)	45.4 ($SD = 9.03$)	48.8 ($SD = 7.8$)
Married ($n = 93$)	60 (27.2%)	33 (44.0%)
Education (higher secondary school or more; $n = 157$)	112 (50.7%)	45 (60%)
Migrant background	12 (4.05%)	3 (1%)
Living privately ^c ($n = 279$)	205 (92.8%)	74 (98.7%)
Living alone ^d	101 (46.5%)	26 (35.6%)
Mean number of ICD10 criteria met for AD	5.4 ($SD = 0.8$)	5.1 ($SD = 1.0$)
Mean daily dose of ethanol (g) before detoxification	119.5 ($SD = 87.1$)	105.8 ($SD = 75.6$)
Smoking duration (years lifetime)	25.8 ($SD = 10.7$)	.77 ($SD = 4.5$)
Number of cigarettes consumed per day prior to study entry	11–20 cig.: 44.8% 21–30 cig.: 33.3% >30 cig.: 10.4%	11–20 cig.: 0 21–30 cig.: 0 > 30 cig.: 0
FTND score	5.6 ($SD = 2.3$)	0 ($SD = 0$)

^aPercentages based on male subsample; ^bPercentages based on female subsample; ^cLiving in a private housing situation vs institutionalized living; ^dLiving in a one-person household without family/partner/roommates.

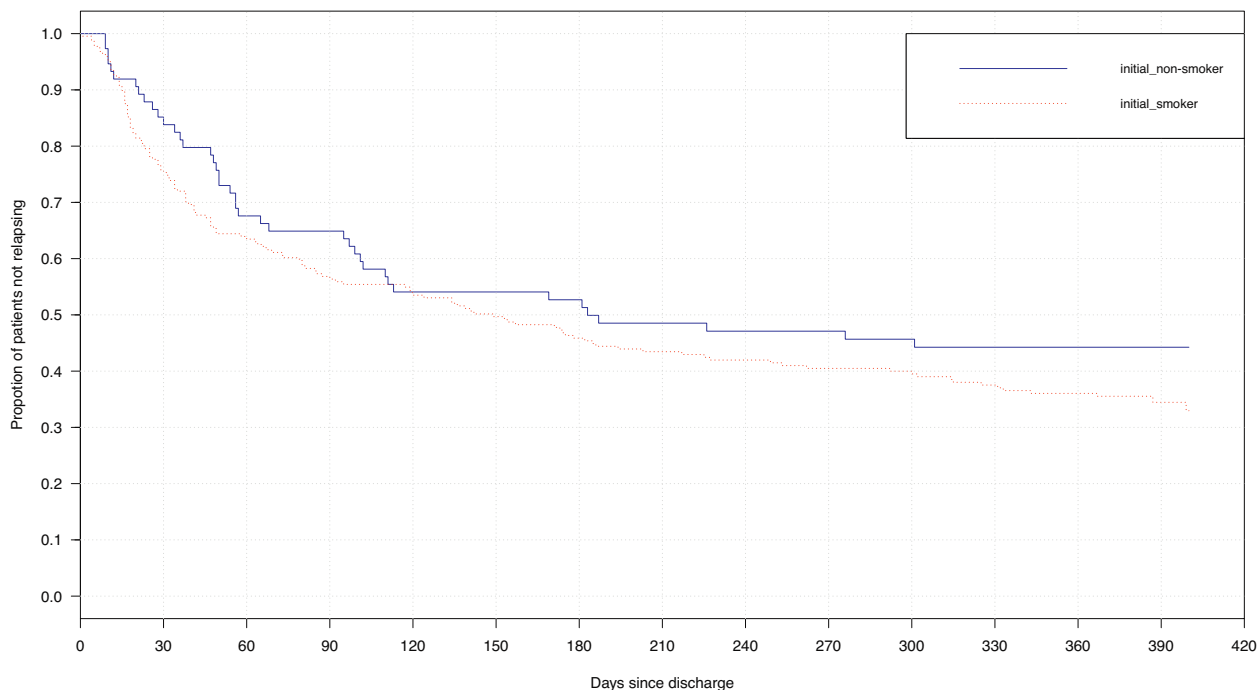


FIGURE 1. Time to relapse by initial smoking status (400 d after discharge). 0 = non-smoker; 1 = smoker.

abstinent over time. In particular, positive coefficients accelerate the relapse process, negative coefficients slow down this process. In-patient post-acute treatment was considered as a time-dependent covariate whose value switches from zero to one at the time, when an in-patient abstinence oriented treatment was initiated.

Of the 12 tested variables, four were identified as significant predictors of time to first relapse. Patients living in a private

housing situation displayed higher chances to remain abstinent than other living situations (eg institutionalized living). Patients who were smokers at treatment entry and patients with higher FTND scores had an increased risk for alcohol relapse. However, higher number of cigarettes smoked daily were associated with slightly delayed (or avoided) relapse in alcohol-dependent patients. Differences in number of years smoked could not be shown to contribute additionally to the forecast of

TABLE 2. Multivariate Cox regression analysis of variables associated with time to relapse (stratified over psychoeducative intervention)

Parameter	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	p-value	Hazard ratio	95% HR confidence limits	
Sex: male	-.03541	.16801	.0444	.8331	.965	.694	1.342
Mean Age (years)	.00359	.01085	.1096	.7406	1.004	.982	1.025
Married	-.00133	.21036	.0000	.9949	.999	.661	1.508
Education (higher secondary school or more)	.08003	.16296	.2412	.6233	1.083	.787	1.491
Migrant background	-.70472	.42321	2.7729	.0959	.494	.216	1.133
Living privately^a	-.91364	.30636	8.8936	.0029	.401	.220	.731
Living alone ^b	.09480	.19416	.2384	.6254	1.099	.751	1.609
In-patient post-acute treatment (time dependent)	3.03770	1.17492	6.6846	.0097	20.857	2.085	208.615
Initial Smoker	2.94665	1.34141	4.8254	.0280	19.042	1.374	263.950
Smoking duration (years lifetime)	-.02058	.01104	3.4728	.0624	.980	.959	1.001
Number of cigarettes consumed per day prior to study entry	-.03179	.01452	4.7959	.0285	.969	.942	.997
FTND score	.09827	.04420	4.9421	.0262	1.103	1.012	1.203

^aLiving in a private housing situation vs institutionalized living; ^bLiving in a one-person household without family/partner/roommates. Significance level $p < .05$

an alcohol relapse. Due to the coding of the time-dependent variable “in-patient post acute treatment,” the respective coefficient yielded a positive value. Substantively, patients entering an in-patient post-acute treatment of their alcohol dependence increased their chances of staying sober by a factor of 17.6 (95% C.I. 1.83–170.03 in the final parsimonious model).

Stepwise excluding insignificant variables from the model resulted in the Cox-Regression model listed in Table 3. A parsimonious model of the relapse process is therefore given by living situation, in-patient post-acute specialized treatment of dependence, and two different aspects of nicotine consumption: the mere smoking status predicts a higher risk for relapse to alcohol, but smoking larger numbers of cigarettes per day mitigates this negative effect. An additional analysis showed that differentiating between ex-smokers and lifetime non-smokers among the group of non-smoking patients had no effect on the above mentioned results. Due to the character of the proportional hazard model, the impact of significant predictor variables on the relapse process at a certain time t is dependent on the respective hazard function at the same time. In Figure 1, it can be seen that during the first 2 months after acute treatment the relapse risk was highest.

DISCUSSION

Key Findings

The primary finding of our analysis shows that baseline smoking status at the beginning of alcohol abstinence was associated with drinking outcomes in alcohol-dependent patients. Compared with non-smokers, smokers had a significantly higher risk to relapse to alcohol drinking within the first 12 months after detoxification. However, this increased risk seems to be slightly reduced with higher numbers of daily consumed cigarettes. While additional variables related to smoking-behavior such as FTND score and duration of smoking in years did not add information on the chances of alcohol relapse, post-acute treatment condition, and housing situation were shown to modify the risk of relapse to alcohol-dependence. Though effect size could only be

estimated with partly large CI (meaning that it is difficult to quantify the “real” increase in risk), nevertheless power and significance level were both satisfying to identify relevant prognostic variables.

Comparison to Previous Research

Among trials examining the effect of smoking indicators on the risk or extent of relapse to alcohol use, our results are in line with most of the other studies published on this topic.^{8–14}

In contrast to our findings, there are studies that detected mainly positive effects of smoking status on treatment outcomes in alcohol-dependent patients.^{15,16} Some of the conflicting data could be due to different methodological approaches in the original study designs, which also limit comparability between these studies and ours. Outcome measures differed in Toneatto who used the number of abstinent days as a parameter defining treatment success. Compared to the other studies mentioned above, Schmidt and Smolka used a relatively short follow-up period of 24 weeks, which might have obscured their findings. Furthermore, it is possible that low response rates in Toneatto (51%) influenced the accuracy of the results in this study.

There are also studies that failed to detect a significant association between baseline smoking status and treatment outcomes.^{17–19} Compared to our analysis, these studies had smaller sample sizes and may have been underpowered to reveal statistically significant effects. However, these three studies did not only examine the effect of baseline smoking status, but also included other smoking variables in their analyses. Miller et al¹⁹ showed that relapse to smoking by pretreatment non-smokers was associated with non-remission of alcohol abuse. The results in Gulliver (2000) indicate that among patients who relapsed to alcohol, those who smoked more cigarettes per day drank less frequently.

Possible Mechanisms

Our results illustrate the complex relationship between smoking and drinking behavior. Different underlying and interacting factors may be considered when interpreting our findings.

TABLE 3. Cox-Regression on time to relapse: final parsimonious model (stratified over psychoeducative intervention)

Parameter	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	<i>p</i> -value	Hazard ratio	95% HR confidence limits	
Living privately ^a	−.99249	.28516	12.1135	.0005	.371	.212	.648
In-patient post-acute treatment (time dependent)	2.87008	1.15610	6.1631	.0130	17.638	1.830	170.32
Initial Smoker	1.37675	.46832	8.6423	.0033	3.962	1.582	9.921
Number of cigarettes consumed per day prior to study entry	−.01440	.00495	8.4490	.0037	.986	.976	.995

^aLiving in a private housing situation vs institutionalized living. Significance level $p < .05$

Pharmacological mechanisms may also contribute to explain why smoking reduces chances of alcohol abstinence. In rats, nicotine served as an effective stimulus for reinstatement of alcohol seeking behavior in drug-free periods, especially if the animals were exposed to nicotine concomitantly during prior alcohol self-administration training.²¹ The underlying mechanisms in the mesolimbic reward system, presumably involved in mediating this effect, are increasingly being unveiled.^{29,30} Major knowledge gaps remain despite the headway. The exact role of these pharmacological interactions and their possible influences on the risk of relapse in smokers with AUD still has to be elucidated.

The theoretical model of the priming hypothesis states that smoking might be associated with a higher risk to alcohol relapse due to cue reactivity. Previous clinical trials support this concept, showing that concomitant use of alcohol and nicotine increases craving for both substances.³¹ Furthermore, alcohol-dependent patients who smoke reported less alcohol consumption and lower urges to drink on non-smoking days.³² However, according to our results, this correlation is not straightforward, since this increased risk seems to be slightly reduced with higher numbers of daily consumed cigarettes. Even though there has been some critical reception of the coping theory,³³ it might be possible that patients also use smoking as a means to deal with urges to drink and thus experience high cravings to smoke. Smoking a higher number of cigarettes might help heavy smokers to overcome not only neurocognitive deficits after chronic alcohol consumption,³⁴ but also the cue-induced craving for alcohol, usually leading to increased relapse risk.

Our results show that patients in institutionalized living are more likely to relapse. Institutionalized living might probably indicate a longer history of dependence having experienced stronger social consequences such as loss of private housing, and therefore describing patients with worse prospects of abstinence.

Strengths and Limitations

Compared to previous studies, our study has several strengths. To our knowledge, we are the first study to investigate in detail the influence of different indicators of smoking behavior on the odds of alcohol relapse in patients with AUD. We utilized a prospective study design and achieved an overall sound response rate. Only three of the previous studies had sample sizes larger than ours.^{9,11,14} Furthermore, the measures used to assess smoking intensity and alcohol consumption are valid and reliable.^{26,27} With regards to both percentage of women and smokers (33.8% and 74.9%, respectively), our study sample accurately represents the general population of alcohol-dependent patients.³

Our study also has some limitations that should be mentioned. First, the data obtained from the participants were self-reported with the exception of a breathalyzer test and a urine drug screen to detect acute alcohol intake and consumption of illegal drugs. No biological measures to verify smoking (such as breath expired carbon monoxide or salivary

or blood levels of cotinine) were used at study entry or at follow-up interviews. Therefore, the data might have been subject to intentional as well as unintentional measurement error. But methodological studies so far have resulted in high concordance between self-reporting and objective measures,²⁴ at least for consumption behavior. Moreover, there were no negative consequences associated with honest reports of alcohol intake, which often lead to distorted data. Despite the aforementioned advantages, concerns remain as for example, the quantity of inhaled and absorbed smoking products varies with the manner of smoking, which may be difficult to express and quantify in a questionnaire.³⁵ Second, only parts of the baseline smoking indicators were reassessed during follow-up interviews. Quitters and stayers of smoking behavior could not be measured during the follow-up interviews with sufficient response rate for exactly these variables. Consequently, we were not able to determine the potential impact of changes in smoking variables on abstinence from alcohol. Moreover, we did not address drinking goals of our patients. Drinking goals may be dynamic (eg, patients may not have a fixed drinking goal in mind upon entering treatment or may change their goal throughout treatment or follow-up phase). Based on the abstinence-only outcome measure, we might have failed to identify successful treatment outcomes among patients who reduced drinking in a manner consistent with their individual treatment goal. Third, participation in a trial of psycho-educative intervention might reduce generalizability of our results. Finally, not all variables that have been shown to mitigate the risk of drug relapse in previous research have been included in our study (eg, behavioral changes such as physical activity). Although we included several relevant variables in our study, number of cigarettes could have been associated with a variable also relating to alcohol relapse which was not included in our model. Possibly, number of cigarettes smoked may be a proxy for other patient characteristics, in that, for example, patients with a higher level of stress may be smoking a higher number of cigarettes.³⁶

Implications for Future Research and Clinical Practice

Despite the aforementioned limitations, our prospective study in 300 patients has enough statistical power to show that smokers with AUD have a significantly higher risk of relapse to alcohol after detoxification than non-smoking patients with AUD. However, our study was not designed to address the possible causal relationship between smoking and the probability of relapse in patients with AUD. Although we found an association between smoking indicators and risk of relapse, it is up to future research to investigate the underlying causal mechanisms behind this statistical association. With regards to priming or coping hypothesis, it would be helpful to elucidate the exact patterns of smoking and drinking behavior (eg, if patients smoke before drinking, during drinking, or after drinking). To improve accuracy of smoking-related parameters, physiological measurement of biomarkers should be included in future study designs.

Efforts in offering smoking cessation programs to patients with AUD in recovery are gradually gaining momentum and the majority of studies on this topic found that such interventions might not pose a risk to sobriety.^{37,38} However, success rates in smoking cessation treatment during recovery from alcoholism remain relatively low³⁹ and the best timing for the initiation of such programs is unclear.^{33,37}

CONCLUSION

According to our results, smokers compose a subgroup of patients with AUD highly vulnerable to relapse to alcohol. This negative effect outweighs the small positive effect that smoking higher numbers of cigarettes might have on the course of abstinence. Given these results and the fact that alcohol-dependent patients who smoke are at high risk for somatic complications,^{40,41} special considerations and individualized treatment planning is necessary for these patients. Although the topic warrants future research to determine the need, implementation, and best point for smoking cessation programs during alcohol treatment, our results may be used to improve these type of individualized treatment plans.

The study was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (grant number 01 GX 0701).

Declaration Of Interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

REFERENCES

- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659–1724.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. 2012:H-44. HHS. NSDUH Series.
- Daeppen J, Smith T, Danko GP, et al. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:171–175.
- Hertling I, Ramskogler K, Dvorak A, et al. Craving and other characteristics of the 5. comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *Eur Psychiatry*. 2005;20:442–450.
- Grant B. Age at smoking onset and its association with alcohol consumption and DSM-IV alcohol abuse and dependence: Results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J Subst Abuse*. 1998;10:59–73.
- John U, Meyer C, Rumpf H, et al. Probabilities of alcohol high-risk drinking, abuse or dependence estimated on grounds of tobacco smoking and nicotine dependence. *Addiction*. 2003;98:805–814.
- Green HI, Levy. Drug misuse. *Human Abuse*. New York: Marcel Dekker; 1976.p 74.
- Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, et al. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105:33–41.
- Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:2036–2045.
- Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, et al. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl*. 2014;20:298–310.
- Fucito LM, Park A, Gulliver SB, et al. Cigarette smoking predicts differential benefit from naltrexone for alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2012;72:832–838.
- Kohn C, Tsoh JY, Weisner CM. Changes in smoking status among substance abusers: Baseline characteristics and abstinence from alcohol and drugs at 12-month follow-up. *Drug Alcohol Depend*. 2003;69: 61–71.
- Stuyt EB. Recovery rates after treatment for alcohol/drug dependence: Tobacco users vs. non-tobacco users. *Am J Addict*. 1997;6:159–167.
- Weinberger AH, Platt J, Jiang B, et al. Cigarette smoking and risk of alcohol use relapse among adults in recovery from alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39:1989–1996.
- Schmidt LG, Smolka MN. Results from two pharmacotherapy trials show alcoholic smokers were more severely alcohol dependent but less prone to relapse than alcoholic non-smokers. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:241–246.
- Toneatto A, Sobell LC, Sobell MB, et al. Effect of cigarette smoking on alcohol treatment outcome. *J Subst Abuse*. 1995;7:245–252.
- Abrams DB, Rohsenow DJ, Niaura RS. Smoking and treatment outcome for alcoholics: Effects on coping skills, urge to drink, and drinking rates. *Behavior Therapy*. 1992;23:283–297.
- Gulliver SB, Kalman D, Rohsenow DJ, et al. Smoking and drinking among alcoholics in treatment: Cross-sectional and longitudinal relationships. *J Stud Alcohol*. 2000;61:157–163.
- Miller WR, Hedrick KE, Taylor CA. Addictive behaviors and life problems before and after behavioral treatment of problem drinkers. *Addict Behav*. 1983;8:403–412.
- Rohsenow DJ, Monti PM, Colby SM, et al. Effects of alcohol cues on smoking urges and topography among alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21:101–107.
- Lê AD, Wang A, Harding S, et al. Nicotine increases alcohol self-administration and reinstates alcohol seeking in rats. *Psychopharmacology*. 2003;16:216–221.
- Weber F, Grundl A, Wiegandt S, et al. Manualisierte, bedarfsorientierte psychoedukation in der akutbehandlung alkoholabhängiger zur verbesserung der inanspruchnahme weiterer hilfen. Psychiatrische Forschung (serial online) Supplement 1 2010; <http://www.psychiatrische-forschung.de/article/view/29/34>
- Wittchen H, Pfister H. DIA-X Interviews: Manual für Screening-Verfahren und Interview; Interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X-Lifetime); Ergänzungsheft Querschnittuntersuchung (DIA-X-12 Monate); Ergänzungsheft (DIA-X-12 Monate); PC- Programm zur Durchführung des Interviews (Längs- und Querschnittuntersuchung); Auswertungsprogramm DIA-X interviews: Manual für screening-Verfahren und interview; interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X-Lifetime); ergänzungsheft querschnittuntersuchung (DIA-X-12 monate); ergänzungsheft (DIA-X-12 monate); PC- programm zur durchführung des interviews (Längs- und querschnittuntersuchung); auswertungsprogramm. Frankfurt: Swets & Zeitlinger; 1997.
- Mundt G, Ackermann K, Gunthner A, et al. Treatment outcome in alcoholism—a comparison of self-report and the biological markers carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase. *Eur Addict Res*. 1999;5:91–96.
- Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, et al. The validity of self-reported smoking: A review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 1994; 84:1086–1093.
- Tonigan JS, Miller WR, Brown JM. The reliability of Form 90: An instrument for assessing alcohol treatment outcome. *J Stud Alcohol*. 1997;58:358–364.

27. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J*. 1990;69:763–765.
28. Kalbfleisch JD, Ross LP. *The statistical analysis of failure time data*. New Jersey: John Wiley & Sons; 1980;360.
29. Doyon WM, Dong Y, Ostroumov A, et al. Nicotine decreases ethanol-induced dopamine signaling and increases self-administration via stress hormones. *Neuron*. 2013;79:530–540.
30. Perez E, Quijano-Cardé N, De Biasi M. Nicotinic mechanisms modulate ethanol withdrawal and modify time course and symptoms severity of simultaneous withdrawal from alcohol and nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:2327–2336.
31. Piasecki TM, Jahng S, Wood PK, et al. The subjective effects of alcohol-tobacco co-use: An ecological momentary assessment investigation. *J Abnorm Psychol*. 2011;120:557–571.
32. Cooney NL, Litt MD, Sevarino KA, et al. Concurrent alcohol and tobacco treatment: Effect on daily process measures of alcohol relapse risk. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83:346–358.
33. Kalman D, Kim S, DiGirolamo G, et al. Addressing tobacco use disorder in smokers in early remission from alcohol dependence: The case for integrating smoking cessation services in substance use disorder treatment programs. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:12–24.
34. Nixon SJ, Lawton-Craddock A, Tivis R, et al. Nicotine's effects on attentional efficiency in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:2083–2091.
35. Rebagliato M. Validation of self reported smoking. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:163–164.
36. Sinha R. The role of stress in addiction relapse. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9:388–395.
37. Heffner JL, Barrett SW, Anthenelli RM. Predicting alcohol misusers' readiness and ability to quit smoking: A critical review. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:186–195.
38. Cooney NL, Litt MD, Sevarino KA, et al. Concurrent alcohol and tobacco treatment: Effect on daily process measures of alcohol relapse risk. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83:346–358.
39. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-Analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:1144–1156.
40. Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:174–185.
41. Goldstein BY, Chang S-C, Hashibe M, et al. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: An update. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:431–446.

**DER EINFLUSS DES RAUCHENS
AUF DAS RISIKO
EINES ALKOHOLRÜCKFALLS
BEI ALKOHOLABHÄNGIGEN PATIENTEN**

Deutschsprachige Zusammenfassung
der wissenschaftlichen Originalarbeit

„Recovery from alcohol dependence:
Do smoking indicators predict abstinence?“

von Anna Hufnagel, Ulrich Frick,
Monika Ridinger und Norbert Wodarz

I. EINLEITUNG

“*It is practically impossible to cure an alcoholic (or problem drinker) so long as he continues to smoke*”, postulierten die Suchtforscher Green und Levy bereits 1974¹. Tatsächlich ist ein Zusammenhang zwischen Tabak- und Alkoholkonsum in Studien belegt: Unter Rauchern tritt schädlicher Alkoholgebrauch früher auf als bei Nicht-Rauchern, das Risiko einer späteren Alkoholabhängigkeit ist erhöht². Und während der Anteil der Raucher in der Gesamtbevölkerung stetig sinkt, übersteigt der Prozentsatz der Raucher in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten weiterhin die 75%-Marke³. Es liegt deshalb zunächst nahe, dass Rauchen einen Einfluss auf das Risiko für einen Alkoholrückfall haben könnte. Als möglicher Grund hierfür wurde unter anderem die gemeinsame pharmakologische Wirkung von Alkohol und Nikotin diskutiert⁴. Ein weiteres Erklärungsmodell basiert auf dem Konzept der klassischen Konditionierung⁵.

Obwohl dem Thema in der Wissenschaft zunehmend mehr Bedeutung beigemessen wird, ergaben bisherige Studien widersprüchliche Ergebnisse⁶⁻¹⁷. Aufgrund der Kontroverse und auch der methodischen Mängel in bisherigen Studien (u.a. Studiendesign, kleine Stichproben, geringe Rücklaufquoten, kurze Follow-Up-Zeiten), ist es daher wichtig, die Forschung in diesem Gebiet weiter voranzutreiben. Ziel unserer Arbeit ist es zu analysieren, ob unterschiedliche Rauchvariablen (Rauchstatus, Intensität des Rauchens, Stärke der Nikotinabhängigkeit, Dauer des Rauchens) die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls beeinflussen.

II. METHODEN

1. Die Stichprobe

Für die Fragestellung wurde eine Stichprobe herangezogen, die aus Teilnehmern einer prospektiven, offenen, randomisierten, kontrollierten und multizentrischen klinischen Studie bestand. In der Studie wurde geprüft, ob eine manualisierte, bedarfsorientierte Psychoedukation mit motivationalen Elementen während der stationären Entzugsbehandlung die Wahrscheinlichkeit zur Inanspruchnahme einer Postakutbehandlung steigern kann. Die Patienten wurden in Kontroll- und Interventionsgruppe randomisiert. Der einzige Unterschied zwischen den Gruppen bestand darin, dass den Patienten in der Interventionsgruppe psychoedukative Maßnahmen angeboten wurden¹⁸. In keiner der beiden Gruppen wurde Einfluss auf das Rauchverhalten genommen. Den Patienten war es gestattet, in einem jeweils designierten Raum der Station sowie im Außenbereich der Klinik zu rauchen. Die Patienten und Patientinnen waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, wurden auf freiwilliger Basis behandelt und erfüllten die Kriterien für Alkoholabhängigkeit anhand des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* sowie der *International Classification of Diseases (ICD, Version 2010)*. Ausschlusskriterien waren eine aktuell oder während der vergangenen zwölf Monate behandlungsbedürftige

psychiatrische Achse-I-Störung (nach DSM-IV), eine bereits im Vorfeld eingeleitete Postakutbehandlung oder eingeschränkte Geschäftsfähigkeit bzw. mangelnde Fähigkeit zur Zustimmung nach ausführlicher Aufklärung (*Written Informed Consent*) sowie eine unfreiwillige Behandlung (UBG, BGB). Zwischen Februar 2009 und März 2013 wurden insgesamt 300 Studienteilnehmer an zwei unterschiedlichen Behandlungszentren rekrutiert - 231 (77%) davon in der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Regensburg, 69 (23%) im Isar-Amper-Klinikum München-Ost.

2. Durchführung und Instrumente

Die Befragung der Studienteilnehmer mit standardisierten Fragebögen fand nach deren mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung im Rahmen einer stationären Alkoholentzugsbehandlung statt. Das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg wurde im Vorfeld eingeholt. Unter anderem wurden Daten zu Demografie, zum sozioökonomischen Status und psychiatrischen Symptomen erhoben. Die Diagnose einer Abhängigkeit von Alkohol und Nikotin wurde mithilfe der digitalen Version des *Munich-Composite International Diagnostic Interview* (DIA-X/M-CIDI) gestellt¹⁹.

Alkoholkonsum bei Studieneintritt

Die strukturierte Evaluation der konsumierten Trinkmenge und Anzahl der Trinktage vor Beginn des stationären Entzugs erfolgte mittels Form 90-Interview²⁰. Daraus konnte in einem zweiten Schritt die Gesamtmenge des getrunkenen Alkohols in Gramm reinen Alkohols sowie die durchschnittliche Trinkmenge pro Trinktag errechnet werden. Zudem konnte daraus extrahiert werden: die Anzahl der Trinktage versus Abstinenztage, die Anzahl der schweren Trinktage und die längste Abstinenzdauer in den letzten 90 Tagen.

Die Reliabilität und Validität des Form 90-Interview wird als gut bewertet²⁰. Bei Studieneintritt wurde ein Atemalkoholtest durchgeführt. Zudem wurde ein Urinteststreifen eingesetzt, um den Konsum von illegalen Drogen auszuschließen.

Zigarettenkonsum bei Studieneintritt

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten gefragt, ob sie aktuell Zigaretten rauchen. Studienteilnehmer, die innerhalb der letzten 90 Tage vor der Entzugsbehandlung keine Zigaretten konsumiert hatten, zählten ebenso als Nicht-Raucher wie Patienten, die noch nie in ihrem Leben geraucht hatten. Die Intensität des Rauchens wurde anhand der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten festgestellt. Die Gesamtdauer des Rauchens, gemessen in Jahren, beruhte auf den Eigenangaben der Patienten. Der Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) wurde angewendet, um die Stärke der Zigarettenabhängigkeit festzustellen. Dieser Selbstbeurteilungsbogen umfasst sechs Fragen zum Rauchverhalten und bietet die Möglichkeit, den Schweregrad der Abhängigkeit in

einem Punktesystem von null bis zehn zu klassifizieren (je höher der Wert im Fagerström-Test, desto stärker die Abhängigkeit)²¹. Da Nicht-Raucher nicht abhängig von Zigaretten sind, erhielt diese Patientengruppe automatisch null Punkte.

Alkohol- und Tabakkonsum während der Follow-Up Zeit

Drei, sechs und zwölf Monate nach Entlassung wurden katamnestische Follow-Up-Interviews von geschultem Personal durchgeführt. Zu Beginn des Interviews wurde jeweils erneut ein Atemalkoholtest sowie ein Urintest durchgeführt, um etwaigen Konsum illegaler Drogen festzustellen. Der Alkoholkonsum wurde jeweils anhand des Form 90-Interviews rekonstruiert. Jeglicher Alkoholkonsum nach Entlassung aus der Entzugsbehandlung wurde als Rückfall definiert. Von den Rauchvariablen wurden lediglich der Rauchstatus und der FTND-Score erhoben.

3. Statistische Analysen

Zur Analyse der Überlebensdaten (entsprechend Zeit bis zum Alkoholrückfall) anhand von zeitveränderlichen und zeitunveränderlichen Variablen wurde das proportionale Hazard Modell (*proportional hazards model*) eingesetzt. Dieses beruht auf der *Partial Likelihood* und nicht der *Maximal Likelihood* Methode und macht somit eine Umsetzung von stratifizierten Modellen möglich. Das ermöglicht die Kontrolle von einer oder mehreren kategorialen Kovariablen, die komplizierte Interaktionseffekte mit der Zeit aufweisen können²². Eine solche Interaktion konnte in unserem Modell lediglich für die Variable „psychoedukative Intervention“ nachgewiesen werden, was im finalen stratifizierten Regressions-Modell berücksichtigt wurde. Die Annahme von proportionalen Hazard Ratios der unabhängigen Variablen wurde rechnerisch überprüft und ist gerechtfertigt. Die statistische Power, um das relative Risiko einer dichotomen Variable (wie beispielsweise der Rauchstatus) von mindestens 1.6 festzustellen, lag bei 0.79. Eine Effektgröße von 3.6, wie im finalen Modell für den Rauchstatus errechnet, könnte mit einer Power von bis zu 1 detektiert werden.

III. ERGEBNISSE

Von den 300 Patienten, die zu Beginn in die Studie eingeschlossen wurden, konnten 290 für zumindest ein Follow-Up-Interview erreicht werden. 289 Patienten nahmen am Abschluss-Interview nach zwölf Monaten teil. Nur zehn Patienten (3,3%) konnten für keines der Follow-Up-Interviews erreicht werden. Trotzdem war hier teilweise anhand von Angaben aus anderen Quellen (z.B. Angehörige) die Erhebung von Daten bezüglich eines Alkoholorückfalls möglich. Die Stichprobe für die finale multivariate statistische Analyse reduzierte sich daher aufgrund von fehlenden Daten auf $n = 294$ (98%). Der Großteil der 299 Patienten rauchte ($224 = 74,9\%$). Unter den Nicht-Rauchern waren 34 ehemalige Raucher und 35 Patienten, die bisher noch nie in ihrem Leben geraucht

hatten. Nach zwölf Monaten Follow-Up betrug der Prozentteil der Raucher 76.4%. Raucher hatten im Mittel 5.6 (SD = 2.3) Punkte im FTND und über einen Gesamtzeitraum von 25.8 (SD = 10.7) Jahren geraucht. Anhand des Kaplan-Meier-Schätzers trat ein Alkoholrückfall bei den initialen Rauchern häufiger und auch etwas früher auf als bei Nicht-Rauchern (mediane Überlebensdauer ca. 150 versus 180 Tage). Innerhalb der ersten zwei Monate nach der Entzugsbehandlung war das Risiko für einen Alkoholrückfall insgesamt am höchsten.

In der initialen Cox-Analyse wurde für vier der zwölf getesteten Variablen eine signifikante Beeinflussung der Zeit zum ersten Alkoholrückfall nachgewiesen. Patienten, die in einer Privatwohnung lebten, blieben mit höherer Wahrscheinlichkeit abstinent als solche in anderen Wohnformen (z.B. institutionelles Wohnen). Raucher und Patienten mit mehr Punkten im FTND hatten ein erhöhtes Risiko für einen Alkoholrückfall. Im Gegensatz hierzu konnte eine höhere Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten den Zeitpunkt des Alkoholrückfalls im Durchschnitt etwas verzögern. Die Gesamtdauer des Rauchens, gemessen in Jahren, beeinflusste das Rückfallrisiko nicht. Bei Antritt einer Post-akut-Behandlung erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit, alkoholabstinent zu bleiben, um einen Faktor von 17.6 (95% CI 1.83-170.03 im finalen Modell). Im finalen Cox-Modell zeigten sich folgende Ergebnisse: Rauchen erhöht das Risiko für einen Alkoholrückfall. Dieser negative Effekt wird zwar durch eine höhere Anzahl an täglich gerauchten Zigaretten etwas verringert, bleibt aber gegenüber Nicht-Rauchern bestehen.

IV. DISKUSSION

1. Kernaussagen

Unsere Studie zeigt, dass der Rauchstatus das Outcome von alkoholabhängigen Patienten signifikant beeinflusst. Im Vergleich zu Nicht-Rauchern haben Raucher ein höheres Risiko, in den ersten zwölf Monaten nach dem Alkoholentzug einen Alkoholrückfall zu erleiden. Obwohl dieser Risikoanstieg umso geringer ausfällt, je mehr Zigaretten täglich geraucht werden, bleibt das Rückfallrisiko im Vergleich gegenüber Nicht-Rauchern erhöht. Die weiteren getesteten Rauchvariablen „Gesamtdauer des Rauchens in Jahren“ und „Punktzahl im FTND“ hatten keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls.

2. Vergleich mit bisherigen Studien

Die Grundaussage unserer Ergebnisse deutet in eine ähnliche Richtung wie einige andere Arbeiten⁶⁻¹², die bisher zu diesem Thema veröffentlicht wurden. Bereits 1997 zeigte eine Studie, die an einem Behandlungszentrum für Suchterkrankungen in Texas, USA durchgeführt wurde, dass Tabakkonsum das Risiko erhöht, innerhalb eines Jahres nach stationärer Entzugsbehandlung für die jeweilige Substanz rückfällig zu werden¹¹. Dies war besonders deutlich bei Patienten, die von Alkohol oder Opiaten abhängig waren. Zwei über einen allerdings nur

kurzen Beobachtungszeitraum von 12 und 16 Wochen durchgeführte Studien bestätigten diese Ergebnisse^{6,9}. Kohn et al. konnten zudem zeigen, dass Nicht-Raucher über einen Zeitraum von 12 Monaten nach einer Alkoholentzugstherapie eine höhere Anzahl an alkohol-abstinenten Tagen erreichten als Raucher¹⁰. In der sehr spezifischen Subgruppe von Patienten, die aufgrund einer alkoholbedingten Leberzirrhose in Japan eine Lebertransplantation erhielten, stellte unter anderem Rauchen einen Risikofaktor für einen Alkoholrückfall dar⁸. Dawson et al. konnten im Rahmen einer großen longitudinalen Studie nachweisen, dass Raucher in einem Patientenkollektiv von 1772 alkoholabhängigen Patienten ein höheres Risiko hatten, innerhalb von drei Jahren alkoholrückfällig zu werden⁷.

Die Ergebnisse der bisher genannten Studien legen nahe, dass Rauchen den Krankheitsverlauf bei alkoholabhängigen Patienten negativ beeinflusst. Als Kritikpunkt sind jedoch in einigen Publikationen methodische Mängel, wie kurze Beobachtungszeiträume^{6,9} und niedrige Rücklaufquoten⁹ zu nennen. Die Patientenkollektive sind zum Teil sehr spezifisch^{6,8} und nicht auf die generelle Population der alkoholabhängigen Patienten übertragbar, keine der Studien wurde in Deutschland durchgeführt. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen und mögliche Zusammenhänge zu detektieren, ist es essentiell, nicht nur den Rauch-Status, sondern auch weitere Rauchvariablen wie z.B. das Vorliegen und die Schwere einer Nikotinabhängigkeit zu berücksichtigen. Unseres Wissens nach liegt bisher jedoch keine Studie vor, die eine solche differenzierte Analyse von Rauchvariablen durchgeführt hat. Einzig die von Weinberger et al. 2015 erst nach Abschluss unserer Datenerhebung veröffentlichte Studie berücksichtigte in ihren Berechnungen neben Rauch-Status auch Nikotinabhängigkeit und unterteilte Raucher in zwei weitere Subgruppen (tägliche versus nicht-tägliche Raucher)¹².

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde in zwei Publikationen ein positiver Effekt des Rauchens auf die Abstinenzwahrscheinlichkeit alkoholabhängiger Patienten beschrieben^{13,14}. Unterschiede in den Studiendesigns und den angewandten Methoden lassen einen direkten Vergleich mit unserer Arbeit nur teilweise zu. Wesentliche Kritikpunkte an den beiden Studien sind jedoch eine niedrige Rücklaufquote von 51% bei Toneatto¹⁴ und ein kurzer Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Schmidt und Smolka¹³. In wiederum anderen Arbeiten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchvariablen und dem Risiko für einen Alkoholrückfall festgestellt werden¹⁵⁻¹⁷. Möglicherweise ist dies auf eine unzureichende Power bei durchweg kleinen Stichproben zurückzuführen.

3. Mögliche Mechanismen

Unsere Ergebnisse spiegeln die komplexe gegenseitige Beziehung zwischen Rauchen und Alkoholkonsum wider. Die zugrundeliegenden Ursachen sind vielfältig und Gegenstand aktueller Forschung. An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick über die für unsere Studie relevanten Aspekte gegeben werden.

Wie bereits erwähnt haben Nikotin und Alkohol gemeinsame pharmakologische Wirkmechanismen. Das mesolimbische Belohnungssystem scheint hier eine zentrale Rolle zu spielen. Alkohol und Nikotin entfalten dort ihre Wirkung, indem sie die Dopaminausschüttung direkt oder indirekt erhöhen. In einem Tiermodell mit Ratten konnte gezeigt werden, dass Nikotin über die Aktivierung von Stresshormonen die alkohol-induzierte Dopaminausschüttung vermindert. Eine solche reduzierte Dopaminausschüttung wurde in der Vergangenheit mit erhöhter Impulsivität und Suszeptibilität für Drogen- und Alkoholabusus in Zusammenhang gebracht. Dies bietet eine mögliche Erklärung dafür, warum Ratten, die während des Trainings zur Selbstverabreichung von Alkohol gleichzeitig Nikotin erhielten, später ein besonders verstärktes Suchverhalten nach Alkohol zeigten, wenn sie Nikotin ausgesetzt waren⁴. Obwohl die genauen Abläufe und Wirkmechanismen zunehmend besser verstanden werden, ist weitere Forschung nötig, um Wissenslücken zu schließen und um zu zeigen, inwiefern diese Modelle auf den Menschen übertragen werden können.

Das Konzept der Reizreaktivität (*cue reactivity*) aus der Theorie der klassischen Konditionierung wurde durch Rohsenow weiterentwickelt, der als Modelle für den Rückfall zu Substanzgebrauch die *Priming Hypothese* der *Coping Hypothese* gegenüberstellt⁵. Die *Priming Hypothese* besagt, dass Raucher aufgrund von Reizreaktivität ein erhöhtes Risiko für einen Alkoholrückfall haben. Dies bezieht sich auf die Beobachtung, dass die Konfrontation mit einer bekannten Suchtmittelerfahrung (in diesem Fall Rauchen als suchtmittelassoziiertes Schlüsselreiz), zu einem starken Verlangen, ja sogar Zwang (Craving) führen kann, auch Alkohol zu trinken. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass das starke Verlangen sowohl nach Alkohol als auch nach Tabak gesteigert wird, wenn diese beide Substanzen zeitgleich konsumiert werden²³. In einer klinischen Studie mit alkoholabhängigen Patienten, die rauchten, gaben diese an, an den Tagen ohne Tabakkonsum einen geringen Wunsch nach Alkohol zu haben und konsumierten an diesen Tagen tatsächlich weniger Alkohol im Vergleich zu den Tagen, an denen sie auch rauchten²⁴. Anhand unserer Ergebnisse ergibt sich jedoch ein Widerspruch, denn eine höhere Anzahl an gerauchten Zigaretten scheint ja das Risiko für einen Alkoholrückfall innerhalb der Patientengruppe der Raucher etwas zu verringern. Einen möglichen Erklärungsansatz bietet die *Coping Hypothese*, die zuletzt zunehmend unter Kritik geraten ist. Das englische Wort *Coping* (dt. bewältigen, überwinden, zurechtkommen mit) beschreibt, wie Menschen mit einem als bedeutsam und schwierig empfundenen Ereignis umgehen. Alle Handlungen, die unternommen werden, um sich mit der jeweiligen

Belastung auseinanderzusetzen, werden unter dem Begriff *Coping* zusammengefasst. Alkoholabhängige Patienten könnten das Rauchen möglicherweise als Teil der Bewältigungsstrategie im Umgang mit dem Craving nach Alkohol einsetzen, um einen Alkoholrückfall zu verhindern⁵.

4. Limitationen

Die erhobenen Daten basieren, mit Ausnahme von Atemalkoholtest und Urinteststreifen zur Feststellung von Konsum illegaler Drogen, auf Selbstauskunft durch die Patienten. Es wurden weder bei Studieneintritt noch zum Zeitpunkt der Follow-Up-Interviews biologische Testmethoden zur Validierung des Rauchverhaltens angewendet. Beabsichtigte oder unbeabsichtigte Fehlerhebungen von Daten sind jedoch unwahrscheinlich, wie Studien belegen²⁵. Zudem wurden in den Follow-Up-Interviews nicht alle Rauchvariablen erneut erhoben. Anhand der vorliegenden Daten war es nicht möglich zu berechnen, ob Änderungen des Tabakkonsums im Laufe der Follow-Up-Periode einen Einfluss auf den Alkoholrückfall haben. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass das Outcome der Patienten nur dann positiv bewertet wurde, wenn die Patienten komplett abstinent blieben. Positive Therapieergebnisse von Patienten, die entsprechend ihres eigens definierten Therapieziels z.B. eine Reduktion ihres Alkoholkonsums erreicht hatten, wurden nicht erfasst. Es sollte auch erwähnt werden, dass nicht alle Variablen, für die in bisherigen Studien eine signifikante Beeinflussung des Risikos für einen Alkoholrückfall nachgewiesen werden konnten, im Rahmen unserer Studie erhoben wurden.

5. Klinische Relevanz und Ausblick

Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass Raucher für einen Alkoholrückfall besonders gefährdet sind. Eine maßgeschneiderte und zielgerichtete Therapie der Substanzabhängigkeit(en) für diese Subgruppe der Patienten ist dringend nötig. Dies gilt vor allem im Hinblick auf das Risiko von somatischen Komplikationen, das bei fortgesetztem Konsum von Zigaretten und Alkohol besonders hoch ist^{26,27}. In der klinischen Praxis werden deshalb in der Alkoholentzugs- und Entwöhnungstherapie zunehmend auch Rauchentwöhnungsprogramme angeboten. Diese Interventionen scheinen den Therapieerfolg der Alkoholabhängigkeit nicht negativ zu beeinflussen^{28,29}. Forschungsergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Nikotinkarenz unter diesen Bedingungen sehr gering ist³⁰. Zudem wird der beste Zeitpunkt für den Beginn einer Rauchentwöhnung weiterhin kontrovers diskutiert^{28,31}. Zur Umsetzung von zukunftsweisenden wissenschaftlichen Erkenntnissen sollte deshalb die patientenorientierte Forschung in diesem Gebiet weiter gefördert werden.

V. QUELLEN

1. Green HI, Levy MG. Drug misuse. Human Abuse. Marcel Dekker, New York. 1976; p. 74.
2. Grant B. Age at smoking onset and its association with alcohol consumption and DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J. Subst. Abuse.* 1998; 10:59-73.
3. Daeppen J, Smith T, Danko GP, et al. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. *Alcohol Alcohol.* 2000; 35:171–175.
4. Lê AD, Wang A, Harding S, Juzysch W, Shaham Y. Nicotine increases alcohol self-administration and reinstates alcohol seeking in rats. *Psychopharmacology.* 2003; 16:216–221.
5. Rohsenow DJ, Monti PM, Colby SM, et al. Effects of alcohol cues on smoking urges and topography among alcoholic men. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1997; 21:101–107.
6. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105:33-41.
7. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-year follow-up. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007; 31:2036–2045.
8. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl.* 2014; 20:298-310.
9. Fucito LM, Park A, Gulliver SB, Mattson ME, Gueorguieva RV, O'Malley. Cigarette Smoking Predicts Differential Benefit from Naltrexone for Alcohol Dependence. *Biol. Psychiatry.* 2012; 72:832-838.
10. Kohn C, Tsoh JY, Weisner CM. Changes in smoking status among substance abusers: baseline characteristics and abstinence from alcohol and drugs at 12-month follow-up. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 69:61–71.
11. Stuyt EB. Recovery rates after treatment for alcohol/drug dependence: tobacco users vs. non-tobacco users. *Am. J. Addict.* 1997; 6:159–167.
12. Weinberger AH, Platt J, Jiang B, Goodwin RD. Cigarette smoking and risk of alcohol use relapse among adults in recovery from alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39:1989-1996
13. Schmidt LG, Smolka MN. Results from two pharmacotherapy trials show alcoholic smokers were more severely alcohol dependent but less prone to relapse than alcoholic non-smokers. *Alcohol Alcohol.* 2007; 42:241–246.
14. Toneatto A, Sobell LC, Sobell MB, Kozlowski LT, 1995. Effect of cigarette smoking on alcohol treatment outcome. *J. Subst. Abuse.* 1995; 7:245–252.

15. Abrams DB, Rohsenow DJ, Niaura RS. Smoking and treatment outcome for alcoholics: Effects on coping skills, urge to drink, and drinking rates. *Behavior Therapy*. 1992; 23:283–297.
16. Gulliver SB, Kalman D, Rohsenow DJ, Colby SM, Eaton CA, Monti PM, 2000. Smoking and drinking among alcoholics in treatment: cross-sectional and longitudinal relationships. *J. Stud. Alcohol*. 2000; 61:157-163.
17. Miller WR, Hedrick KE, Taylor CA. Addictive behaviors and life problems before and after behavioral treatment of problem drinkers. *Addict. Behav.* 1983; 8:403–412.
18. Weber F, Grundl A, Wiegandt S, Ridinger M, Wodarz N, 2010. Manualisierte, bedarfsorientierte Psychoedukation in der Akutbehandlung Alkoholabhängiger zur Verbesserung der Inanspruchnahme weiterer Hilfen. *Psychiatrische Forschung (serial online) Supplement 1*. <http://www.psychiatrische-forschung.de/article/view/29/34>.
19. Wittchen H, Pfister H. DIA-X Interviews: Manual für Screening-Verfahren und Interview; Interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X-Lifetime); Ergänzungsheft Querschnittsuntersuchung (DIA-X-12 Monate); Ergänzungsheft (DIA-X-12 Monate); PC- Programm zur Durchführung des Interviews (Längs- und Querschnittsuntersuchung); Auswertungsprogramm. Swets & Zeitlinger, Frankfurt. 1997.
20. Tonigan JS, Miller WR, Brown JM. The reliability of Form 90: an instrument for assessing alcohol treatment outcome. *J. Stud. Alcohol*. 1997; 58:358-364.
21. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* . 1990; 69:763–765.
22. Kalbfleisch JD, Ross LP. The statistical analysis of failure time data. Vol 360. John Wiley & Sons, New Jersey. 1980.
23. Piasecki TM, Jahng S, Wood PK, et al. The subjective effects of alcohol-tobacco co-use: an ecological momentary assessment investigation. *J Abnorm Psychol*. 2011; 120:557-571.
24. Cooney NL, Litt MD, Sevarino KA, et al. Concurrent alcohol and tobacco treatment: Effect on daily process measures of alcohol relapse risk. *J Consult Clin Psychol*. 2015; 83:346-358.
25. Mundle G, Ackermann K, Gunthner A, Munkes J, Mann K. Treatment outcome in alcoholism- a comparison of self-report and the biological markers carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase. *Eur. Addict. Res*. 1999; 5:91-96.
26. Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders. *Alcohol Alcohol*. 2007; 42:174-185

27. Goldstein BY, Chang S-C, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang Z-F. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur. J. Cancer Prev.* 2010; 19:431-446.
28. Heffner JL, Barrett SW, Anthenelli RM. Predicting alcohol misusers' readiness and ability to quit smoking: a critical review. *Alcohol Alcohol.* 2007; 42:186-195.
29. Cooney NL, Litt MD, Sevarino KA, Levy L, Kranitz L, Sackler H, Cooney JL. Concurrent alcohol and tobacco treatment: effect on daily process measures of alcohol relapse risk. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2015; 83:346-358.
30. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A Meta-Analysis of Smoking Cessation Interventions with Individuals in Substance Abuse Treatment or Recovery. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2004; 72:1144-1156.
31. Kalman D, Kim S, DiGirolamo G, Smelson D, Ziedonis D. Addressing tobacco use disorder in smokers in early remission from alcohol dependence: the case for integrating smoking cessation services in substance use disorder treatment programs. *Clin. Psychol. Rev.* 2010; 30:12-24.

ERKLÄRUNGEN

Diese Dissertation wurde durch Prof. Norbert Wodarz angeregt, der auch die Ausarbeitung überwacht hat.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Wodarz als meinem Doktorvater für die Betreuung während des gesamten Arbeitsprozesses. Ohne seine Zuversicht hätte ich die Herausforderung einer Publikation in einem Fachjournal nicht gewagt. Seine konstruktive Hilfe, organisatorische Unterstützung und die vielen inhaltlichen Anregungen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit und der Publikation beigetragen.

Ein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Frick, der für die statistischen Analysen der Arbeit verantwortlich ist und mit viel Geduld immer wieder alle Fragen zu diesem Bereich beantwortet hat.

Bei Johannes und David möchte ich mich für die kritische Durchsicht der deutschen Zusammenfassung ganz herzlich bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich stets in jeder Hinsicht bei dem Vorhaben der Dissertation unterstützt hat.